

Maciej Gawlak¹, Magdalena Kowalewska²,
Ryszard Krynicki¹, Anna Dańska-Bidzińska³

Received: 06.09.2011

Accepted: 30.11.2011

Published: 30.11.2012

Przerzuty do skóry oraz kości po leczeniu raka trzonu macicy – opis przypadku i przegląd literatury

Cutaneous and bony metastases after treatment of endometrial cancer – case report and review of the literature

Метаастазы в кожу и кости после лечения рака тела матки – описание случая и обзор литературы

¹ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiwankiewicz

² Zakład Biologii Molekularnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz A. Siedlecki

³ Szpital Kliniczny im. ks. Anny Mazowieckiej. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski

Correspondence to: Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Pod względem zapadalności kobiet na wszystkie nowotwory rak trzonu macicy znajduje się na szóstym miejscu. Rak *endometrium* przerzutuje głównie drogą naczyń chłonnych do regionalnych węzłów chłonnych. Szerzące się drogą krwionośną przerzuty odległe najczęściej umiejscawiają się w płucach, wątrobie i kościach. Przerzuty odległe występują niezbyt często, w przeważającej mierze do płuc, dotyczą nie więcej niż 4,6% przypadków. Przerzuty raka trzonu macicy do skóry występują niezmiernie rzadko i wiążą się z bardzo niekorzystnym rokowaniem. W pracy przedstawiono przypadek 47-letniej pacjentki operowanej z powodu raka trzonu macicy. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego stwierdzono obecność gruczolakoraka trzonu macicy o średnim stopniu dojrzałości histologicznej, w stopniu zaawansowania klinicznego FIGO IIB. Po czterech latach od operacji u chorej wystąpiły mnogie przerzuty do kości oraz skóry, w tym skalpu. Opisany przypadek stanowi niezwykłą rzadkość nie tylko ze względu na agresywny przebieg choroby przy zwykle dobrze rokującym rozpoznaniu histopatologicznym, lecz także z uwagi na wyjątkowo spotykane umiejscowienie przerzutów. W niniejszej pracy nakreślono podstawowe procesy warunkujące narządowo swoistą lokalizację przerzutów. Mechanizm tworzenia przerzutów raka *endometrium*, a szczególnie przerzutów odległych, pod względem molekularnym jest wciąż stosunkowo słabo poznany. W artykule przedstawiono dowody świadczące o wpływie produktów genów *RUNX1/AML1* i *ETV5/ERM* na wzrost inwazyjności tego nowotworu oraz formowanie przerzutów. Dotychczasowe badania pozwalają żywić nadzieję, że w przyszłości ocena poziomu ekspresji tych genów będzie pomocna przy rozpoznaniu pacjentek z wyższym ryzykiem agresywnego przebiegu choroby nowotworowej, a co za tym idzie – w stworzeniu bardziej skutecznych schematów leczenia.

Słowa kluczowe: rak *endometrium*, gruczolakorak trzonu macicy, przerzut do skóry, przerzut do kości, przerzut do skalpu, *RUNX1/AML1*, *ETV5/ERM*

Summary

In terms of incidence, endometrial cancer is the sixth most common malignancy in women. Endometrial cancer disseminates mainly by the lymphatics to regional lymph nodes. Hematogenous spread usually concerns lungs, liver and bones. Distant metastases are infrequent, usually develop in the lungs and occur in not more than 4.6% of the cases. Cutaneous metastases of endometrial cancer are extremely rare and are associated with a poor prognosis. We present a case of a 47-year-old patient, operated on for endometrial cancer. Histological study of surgical specimens revealed adenocarcinoma of uterine corpus at moderate grade of histological malignancy and at FIGO stage IIB. Four years after surgery, the patient developed metastases to bones and skin, including scalp. The case is a great rarity not only because of aggressive clinical course concomitant with a prognostically favorable histological diagnosis, but also in view of an highly unusual location of metastases. The paper outlines basic processes governing organ-specific location of metastases. Molecular mechanisms of development of metastases of endometrial cancer, particularly distant ones, is still relatively poorly understood. The paper presents evidence supporting the role of products of genes *RUNX1/AML1* and *ETV5/ERM* in increasing the invasiveness of this tumor and development of metastases. Studies performed to date indicate that assessment of level of expression of these genes might help to identify patients at higher risk for a more aggressive clinical course, thereby contributing to the development of more effective treatment protocols.

Key words: endometrial cancer, endometrial adenocarcinoma, cutaneous metastasis, bony metastasis, scalp metastasis, *RUNX1/AML1*, *ETV5/ERM*

Содержание

Среди всех типов опухоли, рак тела матки занимает шестое место в заболеваемости женщин. Рак эндометрия метастазирует в основном через лимфатические сосуды в региональные лимфатические узлы. Распространяющиеся кровеносными сосудами отдаленные метастазы чаще всего поражают легкие, печень и кости. Отдаленные метастазы наблюдаются не очень часто, в основном в легкие, и касаются не более 4,6% случаев. Метастазы рака тела матки в кожу исключительно редки и связаны с крайне неблагоприятным прогнозом. В статье представлен случай 47-летней пациентки, оперированной по поводу рака тела матки. Гистопатологическим исследованием послеоперационного материала установили наличие аденокарциномы тела матки средней степени гистопатологической зрелости, в стадии клинического развития, соответствующей FIGO IIB. Через четыре года после операции у больной возникли многочисленные метастазы в кости, кожу, в том числе в скальп. Описанный случай относится к крайне редким не только ввиду агрессивного течения болезни при – как обычно – хорошо прогнозирующем гистопатологическом диагностировании, но также ввиду исключительно редко встречаемого местоположения метастазов. В настоящей работе представлены процессы, обуславливающие специфическую локализацию метастазов. Механизм образования метастазов рака эндометрия, в частности отдаленных метастазов, с молекулярной точки зрения все еще мало исследован. В статье представлены доказательства, свидетельствующие о влиянии продуктов генов *RUNX1/AML1* и *ETV5/ERM* на рост инвазивности этой опухоли, а также формирования метастазов. Проведенные до сих пор исследования позволяют надеяться, что в будущем оценка уровня экспрессии этих генов станет помощью в диагностировании пациенток с более высоким риском агрессивного течения болезни, а следовательно – в создании более эффективных схем лечения.

Ключевые слова: рак эндометрия, аденокарцинома тела матки, метастаз в кожу, метастаз в кости, метастаз в скальп, *RUNX1/AML1* и *ETV5/ERM*

WSTĘP

Rak trzonu macicy zajmuje szóste miejsce pod względem zachorowań na wszystkie nowotwory u kobiet, z częstością występowania 6%, oraz trzecie wśród nowotworów narządu rodnego, z częstością występowania 27,7%. Umieralność na nowotwory trzonu macicy w ujęciu ogólnym wynosi 2,5%, zaś w grupie nowotworów narządu rodnego śmiertelność związana z rakiem błony śluzowej trzonu macicy wynosi 15%⁽¹⁾. Spośród czynników rokowniczych za najważniejsze uważa się

INTRODUCTION

Endometrial cancer is the sixth most common malignancy of any type in women, with incidence estimated and about 6% and the third most common genital malignancy in the females with incidence estimated at 27.7%. Mortality rate for endometrial cancer in general terms is 2.5%, while among genital malignancies endometrial cancer-related mortality may reach 15%⁽¹⁾. Most important prognostic factors include clinical stage, histological type and grade, depth of invasion

stopień klinicznego zaawansowania, typ histologiczny, stopień dojrzałości histologicznej, głębokość naciekania błony mięśniowej, obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz ploidię DNA. Spośród typów histologicznych najczęstszym nowotworem trzonu macicy, jednocześnie o najlepszym rokowaniu, jest gruczolakorak. Niekorzystne rokowanie dotyczy typów histologicznych o przebiegu agresywnym, tj. raka surowiczego i jasnokomórkowego, które wykazują większą skłonność do przerzutowania⁽¹⁾. Najczęściej przerzuty umiejscowione są w węzłach chłonnych, wątrobie, płucach oraz kościach⁽²⁾. W przypadku wystąpienia zmian przerzutowych stosunkowo najlepsze rokowanie dotyczy zmian w płucach. Lokalizacja pozapłucna wiąże się ze skróceniem średniego czasu przeżycia prawie o połowę – z 18,5 do 10,5 miesiąca⁽³⁾.

Przerzuty raka trzonu macicy do skóry oraz skalpu występują niezmiernie rzadko. Pojedyncze doniesienia znane z literatury jednoznacznie wskazują na bardzo niekorzystne rokowanie w przypadku takiej lokalizacji zmian przerzutowych. Przerzuty do skóry mogą być pierwszym objawem wznowy, a ich wystąpienie zwykle świadczy o rozsianym procesie nowotworowym⁽⁴⁾, u większości pacjentów wykrywa się równocześnie inne przerzuty, najczęściej do płuc oraz wątroby⁽⁵⁾.

W pracy przedstawiono przypadek 47-letniej pacjentki operowanej z powodu raka trzonu macicy, u której po czterech latach od operacji wystąpiły mnogie przerzuty do kości oraz skóry.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka w wieku 47 lat została poddana elektrokoniacji szyjki macicy z powodu CIN I. Ze względu na niemożliwą ocenę linii cięcia i podejrzenie rozrostu nowotworowego *endocervix* rozszerzono zakres leczenia, wykonując amputację szyjki macicy oraz wyłączenie kanału szyjki. Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano raka gruczolowego szyjki macicy w stopniu dojrzałości histologicznej G2. W granicy cięcia chirurgicznego stwierdzono utkanie nowotworowe i z tej przyczyny w grudniu 2007 roku wykonano operację rozszerzonego wycięcia macicy z przydatkami oraz węzłami chłonnymi biodrowo-zasłonowymi i okołoaortalnymi. Ostateczne badanie histopatologiczne materiału operacyjnego oraz uzyskanego z poprzednich zabiegów wykazało raka gruczolowego błony śluzowej trzonu macicy o stopniu dojrzałości histologicznej G2. Stopień klinicznego zaawansowania nowotworu określono zgodnie z obowiązującą wówczas klasyfikacją FIGO na IIB. Pacjentkę zakwalifikowano następnie do adiuwantowej brachyterapii w trzech frakcjach HDR na szczyt pochwy w dawce 22,5 Gy.

Od marca 2008 do marca 2011 roku chora pozostawała pod nadzorem ginekologa podstawowej opieki zdrowotnej, a zarówno jej stan, jak i wyniki badań nie budziły

of myometrium, presence of receptors for estrogen and progesteron and DNA-ploidy. Of all histological types of endometrial cancer, adenocarcinoma is the commonest and prognostically most favorable. Poor prognosis is associated with histological types heralding a more aggressive clinical course, i.e. serous and clear-cell cancers, which are more prone to metastasize⁽¹⁾. Metastases usually develop in lymph nodes, liver, lungs and bones⁽²⁾.

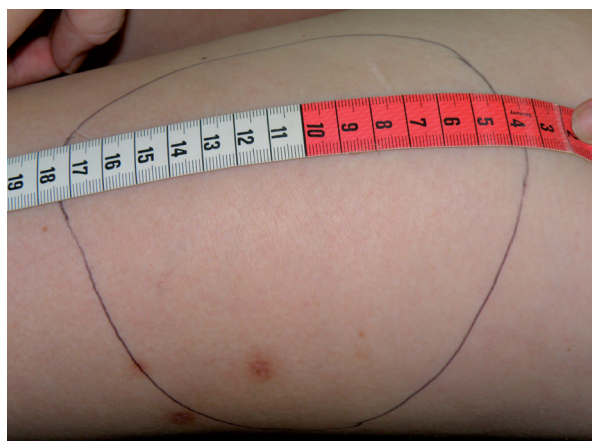
If metastatic lesions do develop, pulmonary location correlates with a relatively better prognosis. Extrapulmonary metastases herald a reduction of mean survival by nearly one half, from 18.5 months to 10.5 months⁽³⁾.

Metastases of endometrial cancer to skin and scalp are extremely rare. Isolated literature reports all indicate an ominous prognosis associated with this location of tumor seed. Cutaneous metastases may be the first symptom of tumor recurrence and their presence usually reflects a disseminated neoplastic disease⁽⁴⁾; most patients manifest metastases at other locations too, mainly in the lungs and liver⁽⁵⁾.

The paper presents the case of a 47-year-old patient operated on for endometrial cancer, who presented with multiple cutaneous and bony metastases four years after initial surgery.

CASE REPORT

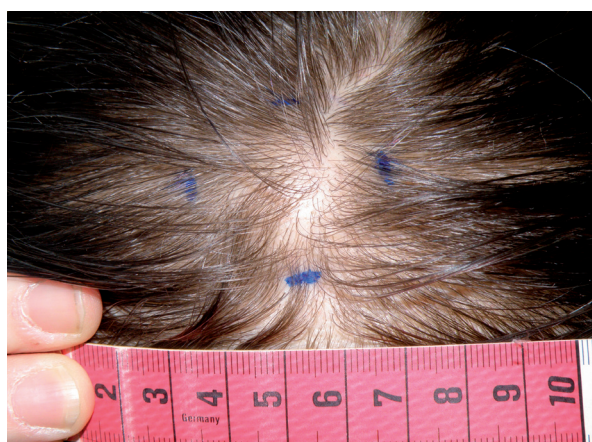
A 47-year-old woman underwent cervical electroconization for CIN1. Due to difficulties with evaluation of incision plane and suspected tumor growth within the endocervix, the scope of surgery was expanded, including amputation of the uterine cervix and curettage of the cervical canal. Microscopic study of surgical specimen revealed a cervical adenocarcinoma grade G2. Tumor tissue was present at the incision plane, so in December 2007 the patient underwent expanded hysterectomy with adnexectomy and ilio-obturator and periaortal lymphadenectomy. Final histological study of surgical specimens and of material obtained at previous procedures revealed endometrial adenocarcinoma grade G2. Clinical stage was determined as IIB, according to FIGO classification in force at that time. The patient was subsequently referred for adjuvant brachytherapy in three fractions HDR to the vaginal vault at a cumulative dose of 22.5 Gy. Since March 2008 thru March 2011, the patient remained under gynecological supervision at the primary health-care facility and both her condition and laboratory findings were unremarkable. In March 2011, the patient reported to our Institute because of palpable lesions at the anterior-lateral mid-thigh, in the left lung and enlarged hilar lymph nodes. The femoral lesion, measuring 14 by 15 cm, immobile, resulting in an increase of thigh circumference by 4 cm compared to the contralateral leg and very painful (fig. 1). X-ray revealed destruction of the femur. Biopsy of the femoral lesion was performed. Histological study with hematoxylin-eosin staining revealed



Rys. 1. Przerzut gruczolakoraka trzonu macicy do skóry – zmiana w obrębie uda

Fig. 1. Metastasis of endometrial adenocarcinoma to the skin. Lesion located at the thigh.

zastrzeżeń. W marcu 2011 roku pacjentka zgłosiła się do Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie z powodu wystąpienia zmiany w obrębie lewego uda w części środkowej, w okolicy przednio-bocznej zewnętrznej, guza w lewym płucu i powiększenia węzłów chłonnych wnetki. Zmiana w obrębie uda (rys. 1) o wymiarach 14/15 cm nie wykazywała ruchomości, spowodowała powiększenie obwodu kończyny o 4 cm w stosunku do strony przeciwnej oraz wywołała nasilone dolegliwości bólowe. Badanie radiologiczne wykazało cechy destrukcji kości udowej. Wykonano biopsję opisaną zmianą uda lewego. Wynik badania histopatologicznego z barwieniem hematoksyliną i eozyną wskazywał na obecność komórek nowotworowych, co przemawiało za przerzutem gruczolakoraka trzonu macicy. Ze względu na dolegliwości bólowe chorą poddano paliatywnej teleterapii na obszar guza uda do dawki całkowitej



Rys. 3. Przerzut gruczolakoraka trzonu macicy do skóry – zmiana na skalpie

Fig. 3. Metastasis of endometrial adenocarcinoma to the skin. Lesion located at the scalp



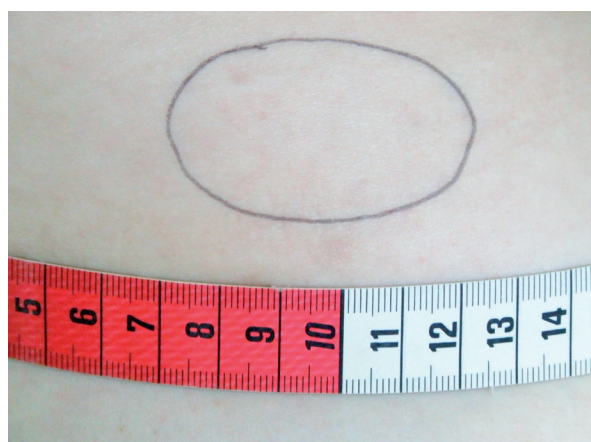
Rys. 2. Przerzut gruczolakoraka trzonu macicy do skóry – zmiana w okolicy lewego stawu mostkowo-obojczykowego

Fig. 2. Metastasis of endometrial adenocarcinoma to the skin. Lesion located at the left sternoclavicular joint

the presence of tumor cells, consistent with metastasis of endometrial adenocarcinoma.

Because of significant pain, the patient underwent palliative teleradiotherapy over the femoral lesion up to the total dose of 20 Gy in several fractions and next was referred for paclitaxel- and carboplatin-based chemotherapy.

During the first course of chemotherapy, three new cutaneous lesions were discovered: the first, near the left sternoclavicular joint, measuring 6.5×7 cm, hard, immobile, clearly bound with chest skeleton, reddish and protruding over the skin level by about 2 cm (fig. 2); the second, at the right parieto-occipital area, measuring 3.5×4 cm, mobile, not adherent with the underlying bone, limited to scalp soft tissues, protruding over the skin level by about 1.5 cm (fig. 3); the third, in the lumbar area, measuring 4×5.5 cm, mobile, not attached to



Rys. 4. Przerzut gruczolakoraka trzonu macicy do skóry – zmiana w okolicy lędźwiowej

Fig. 4. Metastasis of endometrial adenocarcinoma to the skin. Lesion at the lumbar region

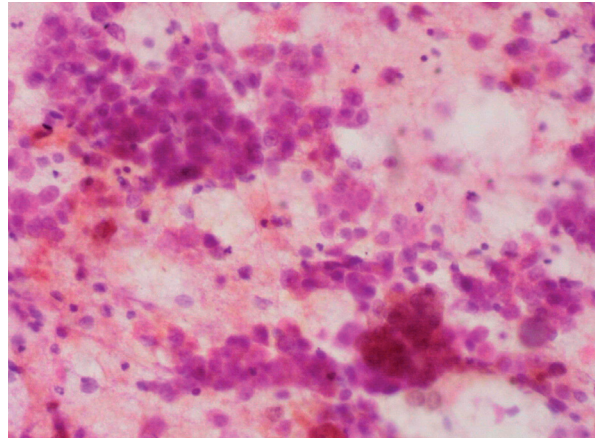
20 Gy we frakcjach, a następnie zakwalifikowano do chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu i karboplatyny. Podczas pierwszego kursu chemioterapii stwierdzono trzy nowe zmiany w obrębie powłok: pierwszą w okolicy lewego stawu mostkowo-obojęzycznego, o wymiarach 6,5×7 cm, twardą, nieruchomą, wyraźnie związaną z kośćcem klatki piersiowej, wyniosłą nad poziom skóry o około 2 cm, zaczerwienioną (rys. 2); drugą na skądle w okolicy potyliczno-ciemieniowej prawej, o wymiarach 3,5×4 cm, ruchomą, niezwiązaną z podłożem, ograniczoną do tkanek miękkich skalpu, wyniosłą nad poziom skalpu o około 1,5 cm (rys. 3); trzecią w okolicy lędźwiowej prawej, o wymiarach 4×5,5 cm, ruchomą, bez kontaktu z kośćcem (rys. 4). Wykonano biopsję aspiracyjną zmiany okolicy lędźwiowej. Wynik badania histopatologicznego potwierdził obecność komórek nowotworowych pochodzenia gruczołowego (rys. 5). W trakcie drugiego kursu chemioterapii doszło do patologicznego złamania lewej kości udowej z przemieszczeniem. Kość nastawiono i zespolono operacyjnie. Ze względu na pogorszenie stanu ogólnego chorej i szybką progresję procesu nowotworowego odstąpiono od kontynuacji leczenia chemicznego, wdrażając postępowanie objawowe.

OMÓWIENIE

Częstość występowania przerzutów do skóry, biorąc pod uwagę wszystkie typy nowotworów, szacuje się na 1,3-4,4%⁽⁶⁻¹⁰⁾. Przerzuty do skóry najczęściej pochodzą z raka piersi, płuca, jelita grubego, jamy ustnej, nerki, żołądka, jajnika oraz czerniaka. W większości przypadków zlokalizowane są w obrębie części przedniej tułowia oraz kończyn, najrzadziej w części tylnej tułowia⁽¹¹⁾. Przerzuty nowotworów narządu rodowego do skóry występują z częstością od 0,01% w raku szyjki macicy do 1,9-4% w raku jajnika^(12,13). Przerzuty raka trzonu macicy do skóry i tkanki podskórnej występują bardzo rzadko, w około 1% przypadków⁽⁵⁾.

Przerzuty raka trzonu macicy do skóry spotyka się głównie w typach nowotworów o dużej agresywności histologicznej – niskodróżnicowanych rakach gruczołowych, rakach jasnokomórkowych oraz surowicznych^(5,14), w większości przypadków zaawansowanych, wykraczających poza macicę⁽¹⁵⁾. Przerzuty te mogą mieć różną postać kliniczną. Opisano zmiany o typie drobnych, bolesnych guzków, często obficie unaczynionych^(16,17), w postaci nacieku tkanki podskórnej przypominającego odczyn zapalny – *carcinoma erysipelatoides* oraz o typie cellulitu – skórki pomarańczowej^(6,14), a także zmiany przypominające twardzinę.

Obecność przerzutów raka trzonu macicy do skóry rokuje bardzo niekorzystnie. Średnia przeżywalność po stwierdzeniu przerzutów skórnych wynosi od 2,6 do 12 miesięcy^(4,5,10,12,18), przy czym większość pacjentek nie przeżywa 6 miesięcy. W przypadku zmian pojedynczych, o ograniczonym zasięgu istnieje możliwość radykalnego leczenia



Rys. 5. Obraz mikroskopowy przekroju skórno w okolicy lędźwiowej (z archiwum Zakładu Patologii COI w Warszawie)

Fig. 5. Microscopic appearance of cutaneous metastasis obtained at the lumbar region (courtesy of the Department of Pathology of the Center of Oncology in Warsaw)

the skeleton (fig. 4). Aspiration biopsy of the lumbar lesion was performed. Histological study confirmed the presence of tumor cells of adenomatous origin (fig. 5). During the second course of chemotherapy, the patient suffered pathological fracture of her left femur with dislocation. Dislocation was reduced and the bone was surgically realigned. Due to deteriorating general condition and rapid progression of the neoplastic disease, chemotherapy was discontinued and symptom-oriented palliative treatment was instituted.

DISCUSSION

Considering all tumor types, the incidence of cutaneous metastases is estimated at 1.3-4.4%⁽⁶⁻¹⁰⁾. Cutaneous metastases most often are caused by cancers of breast, lung, large-bowel, oral mucosa, kidney, stomach, ovary and melanoma. In most cases, they are located in the anterior thorax and in the extremities, least often in the posterior thorax⁽¹¹⁾. Metastases of genital malignancies to the skin range from 0.01% in cervical cancer to 1.9-4.0% in ovarian cancer^(12,13). Metastases of endometrial cancer to the skin and subcutaneous tissue occur rarely (in about 1% of the cases)⁽⁵⁾.

Cutaneous spread of endometrial cancer is seen mainly in histologically highly malignant tumor types, i.e. poorly differentiated adenocarcinomas, clear-cell and serous cancers^(5,14). Such metastases may vary in clinical appearance. Reports include lesions taking the form of small painful nodules, frequently very vascular^(16,17), of an infiltrate of subcutaneous tissue similar to an inflammatory reaction ("erysipelatoid cancer"), that of cellulite^(6,14) or that of scleroderma-like lesions.

Presence of skin metastases of endometrial cancer is an ominous prognostic sign. Mean survival after detection

radioterapią. U chorych ze zmianami mnogimi można zastosować radioterapię paliatywną⁽¹⁵⁾. W przypadku zmian zaawansowanych stosowano chemioterapię z użyciem karboplatyny w monoterapii oraz paliatywną radioterapię⁽¹⁵⁾.

Przerzuty raka trzonu macicy do kości najczęściej obejmują kręgosłup, miednicę, kościec stopy, kości udowe, mostek oraz żuchwę. Rokowanie w przypadku pojedynczych przerzutów do kości jest lepsze ze względu na możliwość zastosowania miejscowej radioterapii. Przerzuty mnogie oraz skojarzone z przerzutami do skóry rokują źle i w ich przypadku można wdrożyć jedynie postępowanie paliatywne.

Przerzuty raka trzonu do skalpu występują niezmiernie rzadko^(18,19). W literaturze opisano pojedyncze przypadki⁽²⁰⁾. Mogą one mieć postać guzowatego obrzmienia w obrębie tkanek miękkich głowy, może im towarzyszyć łysienie plackowate. Przerzuty do skalpu rokują bardzo niekorzystnie. Występują z reguły w chorobie rozsianej. Czas przeżycia chorych z przerzutami do skalpu nie przekracza 6 miesięcy⁽¹⁹⁾.

Przerzuty to zjawisko obejmujące szereg skomplikowanych procesów: początkowe obniżenie przylegania komórek nowotworowych do sąsiadujących komórek i błony podstawnej, *deadhezję*, migrację do naczyń krwionośnych lub limfatycznych, wyjście z naczyń i w końcu zatrzymanie w lokalizacji docelowej. Dostęp do substancji odżywczych i tlenu warunkuje przetrwanie komórek, które mogą dalej proliferować lub pozostawać w stanie utajenia.

Migracja komórek nowotworowych to proces nieprzypadkowy, który zależy nie tylko od właściwości samych komórek, ale także od ich interakcji z mikrośrodowiskiem. Stephen Paget pod koniec XIX wieku zauważył, że istnieje predyspozycja nowotworów do migracji do poszczególnych narządów i zaproponował koncepcję „ziarna i gleby”⁽²¹⁾. Teoria ta mówi, że migrujące komórki nowotworowe (nasiona) w sposób selektywny osiadają w mikrośrodowiskach narządów, które umożliwią im nieustanny wzrost (gleba). Początkowe dowody potwierdzające jej słuszność pochodzą z opublikowanych w 2001 roku przełomowych badań nad udziałem chemokin i ich receptorów w determinacji miejsca formowania przerzutów^(22,23). Kluczową rolę w procesie przerzutowania odgrywa utworzenie właściwego mikrośrodowiska (w tym odpowiedzi immunologicznej) zarówno w guzie pierwotnym, jak i w docelowym miejscu przerzutu^(24,25). Jednym z elementów tego mikrośrodowiska jest niedotlenienie, które – na drodze stabilizacji w warunkach hipoksji czynnika HIF1 α – powoduje aktywację wielu genów, w tym wzmożoną ekspresję chemokiny CXCR4^(26,27).

Dotąd odkryto liczne czynniki – cząsteczki adhezyjne, sygnałowe, czynniki wzrostowe, cytokiny i ich receptory i inne – determinujące swoiste interakcje pomiędzy komórkami nowotworowymi a mikrośrodowiskiem. Czynniki te, podsumowane pod względem lokalizacji przerzutów

of cutaneous metastases is 2.6 to 12 months^(4,5,10,12,18) with most patients dying within 6 months. In the case of isolated and limited lesions, possible is radical treatment using radiotherapy. Patients with multiple lesions may benefit from palliative radiotherapy⁽¹⁵⁾. Advanced lesions were treated using chemotherapy based on carboplatin in monotherapy and palliative radiotherapy⁽¹⁵⁾.

Metastases of endometrial cancer to the bones usually involve the spine, pelvis, bones of the foot, femur, sternum and mandible. Prognosis better with single lesions, because these may be treated by local radiotherapy. Multiple bony metastases and metastases involving both bones and skin are an ominous prognostic sign, when only palliative treatment is possible.

Metastases of endometrial cancer to the scalp are an extreme rarity^(18,19). There are only isolated reports thereof in the literature⁽²⁰⁾. They may take the form of a tumorous swelling of soft tissues and may be accompanied by alopecia areata. Scalp metastases are associated with a very unfavorable prognosis. As a rule, they develop at the stage of disseminated disease. Survival of patients with scalp metastases does not exceed 6 months⁽¹⁹⁾.

Metastases is a phenomenon involving several complex processes: initial decrease of adhesion force between tumor cells, their neighbors and basal membrane, de-adhesion, migration of tumor cells to blood vessels or lymphatics, exit from the vessel and settlement in target location. Access to nutrients and oxygen determines survival of cells, which may further proliferate or remain at a quiescent state.

Migration of tumor cells is not a random process, determined not only by properties of tumor cells, but also by their interaction with cellular microenvironment. Late in the 19th century, Stephen Paget noticed that tumors are prone to migrate to particular organs and suggested the “soil and seed” concept⁽²¹⁾. According to this concept, migrating tumor cells (“seeds”) settle in a highly selective way in particular organ microenvironments, enabling them continuing growth (“soil”). Initial evidence supporting its validity stems from breakthrough studies published in 2001 on the role of chemokines and their receptors in allocation of metastases^(22,23).

The key role in the process of metastases formation is played by creation of an appropriate microenvironment (including immune response), both in the primary tumor and in the target place of metastasis formation^(24,25). One element of this microenvironment is hypoxia, which, by stabilizing the HIF1 α factor, activates several genes including overexpression of the chemokine CXCR4^(26,27).

To date, several factors have been discovered – adhesion molecules, signal molecules, growth factors, cytokines, their receptors and others – mediating specific interactions between tumor cells and microenvironment. These factors, recently summarized as to their impact on location of metastases and described by Fokas et al.⁽²⁸⁾, are responsible for preferential dissemination of tumor cells

i opisane niedawno przez Fokasa i wsp.⁽²⁸⁾, są odpowiedzialne za preferencyjne rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych do określonych miejsc w organizmie. Ponadto, już na wczesnym etapie rozwoju nowotworu komórki wykazują profil ekspresji genów, który, jak udowodniono w raku piersi, wpływa na lokalizację późniejszego przerzutu⁽²⁹⁾. Obecność/poziom omawianych czynników koreluje z przeżyciami, co być może nie jest zaskakujące w związku z faktem, że obecność przerzutów to główna przyczyna zgonów chorych na nowotwory. Obserwacje te nadają nową wartość wciąż aktualnej teorii Pageta. Przerzuty odległe raka *endometrium* stwierdza się najczęściej w płucach⁽²⁾, wątrobie, rzadziej w kościach⁽³⁰⁾. Mechanizm tworzenia przerzutów tego nowotworu pod względem molekularnym wciąż jest stosunkowo słabo znany⁽³¹⁾, wiadomo jednak, że szczególną rolę w tych procesach odgrywają produkty genów *RUNX1/AML1* i *ETV5/ERM*⁽³²⁾.

RUNX1 (zwany także *AML1*) należy do rodziny genów *RUNX*. Geny te kodują czynniki transkrypcyjne, które jako składniki kompleksu CBF (*core-binding factor*) wraz z ko-faktorem CBF β wiążą się do DNA. Kompleks ten modyfikuje transkrypcję kluczowych genów zaangażowanych w regulację wzrostu, przeżycia i różnicowania komórek. Badania z zastosowaniem mikromacierzy wskazały na *RUNX1* jako gen ulegający nadmiernej ekspresji w inwazyjnym raku *endometrium*⁽³³⁾. Wykryto znaczącą korelację pomiędzy nadekspresją *RUNX1* a nadekspresją inhibitora cyklu komórkowego *CDKN1A* (p21/WAF1/CIP1) w przypadkach z infiltracją powyżej 50% *myometrium*, co skłoniło autorów pracy do postawienia hipotezy, że interakcja produktów obu tych genów może przyczyniać się do inwazyjnego fenotypu komórek raka *endometrium*⁽³⁴⁾. W mysim modelu raka *endometrium* wykazano, że nadekspresja *RUNX1* jest odpowiedzialna za przerzuty do płuc⁽³⁵⁾.

Kolejnym kandydatem, który może być związany z indukcją inwazyjnego fenotypu komórek nabłonka macicy, jest czynnik transkrypcyjny *ETV5/ERM*, protoonkogen z rodziny ETS⁽³⁶⁾. Doświadczenia *in vivo* na modelu mysim wykazały, że nadekspresja *ETV5* w guzach koreluje z bardziej agresywną infiltracją *myometrium* oraz że *ETV5* prawdopodobnie aktywuje ekspresję genów, takich jak *MMP-2*, biorących udział w przebudowie składników macierzy zewnątrzkomórkowej⁽³⁷⁾. We wspomnianym badaniu z użyciem mikromacierzy Planagumà i wsp.⁽³³⁾ wykazali, że w inwazyjnym raku *endometrium* nadekspresji ulega również *ETV5*. W dalszej analizie udowodniono, że poziom tej ekspresji, wraz z ekspresją *RUNX1*, koreluje z zaawansowaniem raka *endometrium*⁽³⁸⁾.

Niedawno potwierdzono metodami immunohistochemicznymi, że *RUNX1*, *ETV5*, *MMP-2* i *MMP-9* zaangażowane są w nabycie potencjału inwazyjnego raka błony śluzowej macicy⁽³⁹⁾. Jednak, jak wspomniano wyżej, dowody udziału w tworzeniu przerzutów odległych do płuc istnieją jedynie dla *RUNX1*⁽³⁵⁾. Przerzuty do płuc to dominująca forma przerzutów odległych raka *endometrium*, aczkolwiek

to definite locations in the body. Furthermore, already at an early stage of tumor development, cells show a specific pattern of gene expression, which, as has been proven in the case of breast cancer, determines subsequent location of metastases⁽²⁹⁾. Presence and level of these factors correlates with survival, which might be expected in view of the fact that presence of metastases is the main cause of death in cancer patients. These observations shed new light on the still valid Paget's theory.

Distant metastases of endometrial cancer are found most often in the lungs⁽²⁾ and liver. Bony metastases are rare⁽³⁰⁾. Molecular mechanism of development of metastases is still relatively poorly understood⁽³¹⁾, although we do know that an important role in these processes is played by products of genes *RUNX1/AML1* and *ETV5/ERM*⁽³²⁾.

RUNX1 (a.k.a. *AML1*) belongs to the *RUNX* gene family. These genes encode transcription factors, components of the CBF complex (core-binding factor), which together with the co-factor CBF β bind cellular DNA. This complex modifies transcription of key genes controlling growth, survival and differentiation of cells. Studies using micro-matrices reveal overexpression of the *RUNX1* gene in invasive endometrial cancer⁽³³⁾. A significant correlation was detected between overexpression of *RUNX1* and that of the cell-cycle inhibitor *CDKN1A* (p21/WAF1/CIP1) in cases with myometrial infiltration exceeding 50%, enabling the authors to suggest that interaction of products of these both genes may contribute to an invasive phenotype of endometrial cancer cells⁽³⁴⁾. In a murine model of endometrial cancer, *RUNX1* overexpression is responsible for lung metastases⁽³⁵⁾.

Another candidate possibly involved in induction of invasive phenotype of endometrial cells is the transcription factor *ETV3/ERM*, a proto-oncogene belonging to the ETS family⁽³⁶⁾. *In vivo* studies using a murine model revealed that *ETV5* overexpression in tumors correlates with a more aggressive invasion of myometrium and that *ETV5* probably activates expression of genes, e.g. *MMP-2*, involved in remodelling of components of extracellular matrix⁽³⁷⁾. In this study using microarrays, Planagumà et al.⁽³³⁾ showed that invasive endometrial cancer features *ETV5* overexpression too. Further analysis proved that level of *ETV5* and *RUNX1* overexpression correlates with clinical stage of endometrial cancer⁽³⁸⁾.

Recently, immunohistochemical studies confirmed that *RUNX1*, *ETV5*, *MMP-2* and *MMP-9* are involved in the acquisition of invasive potential by endometrial cancer⁽³⁹⁾. However, as stated above, evidence for a role in the development of pulmonary metastases is available for *RUNX1* only⁽³⁵⁾. Pulmonary metastases is the predominating form of distant metastases of endometrial cancer, although their incidence is estimated at 2.3-4.6%⁽⁴⁰⁾, therefore any rapid progress in our understanding of molecular bases of development of distant metastases of this tumor to other organs is hard to expect.

częstość ich występowania waha się między 2,3 a 4,6%⁽⁴⁰⁾, zatem trudno spodziewać się szybkiego postępu wiedzy w zakresie molekularnych podstaw tworzenia przerzutów odległych tego nowotworu do innych narządów.

WNIOSKI

Przedstawiony przypadek stanowi wyjątkową rzadkość. Niski stopień zaawansowania pierwotnego oraz typ histologiczny nie prognozował tak agresywnego przebiegu choroby. Mnogie zmiany w kościach, skórze oraz skłonie bardzo obciążają rokowanie u pacjentki, a dodatkowe zmiany w płucach potwierdzają teorię późnego pojawiania się przerzutów skórnych, które często współistnieją z innymi ogniskami. Należy mieć na uwadze, że przerzuty do skóry mogą stanowić pierwszy objaw wznowy u chorych leczonych uprzednio z powodu raka trzonu macicy. Patogeneza procesu powstawania przerzutów jest obecnie przedmiotem licznych badań. Konieczne wydaje się również wyjaśnienie mechanizmów tworzenia ognisk o lokalizacji nietypowej, jednakże incydentalność tego problemu z pewnością przyczyni się do opóźnienia postępu wiedzy w tym zakresie.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Gabryś M., Jędryka M.: Czynniki prognostyczne w raku błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. (red.): Onkologia ginekologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 726-734.
- Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. i wsp.: Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006; 95 suppl. 1: S105-S143.
- Numazaki R., Miyagi E., Konnai K. i wsp.: Analysis of stage IVB endometrial carcinoma patients with distant metastasis: a review of prognoses in 55 patients. Int. J. Clin. Oncol. 2009; 14: 344-350.
- Espinós J.J., Garcia-Patos V., Guiu X.M., Delgado E.: Early skin metastasis of endometrial adenocarcinoma: case report and review of the literature. Cutis 1993; 52: 109-111.
- Damewood M.D., Rosenshein N.B., Grumbine F.C., Parmley T.H.: Cutaneous metastasis of endometrial carcinoma. Cancer 1980; 46: 1471-1475.
- McKee P.H.: Cutaneous metastases. J. Cutan. Pathol. 1985; 12: 239-250.
- Spencer P.S., Helm T.N.: Skin metastases in cancer patients. Cutis 1987; 39: 119-121.
- Abrams H.L., Spiro R., Goldstein N.: Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 1950; 3: 74-85.
- Gates O.: Cutaneous metastasis of malignant disease. Am. J. Cancer 1937; 30: 718-730.
- Rasbach D., Hendricks A., Stoltzner G.: Endometrial adenocarcinoma metastatic to the scalp. Arch. Dermatol. 1978; 114: 1708-1709.
- Hussein M.R.: Skin metastasis: a pathologist's perspective. J. Cutan. Pathol. 2010; 37: e1-e20.
- Bordin G.M., Weitzner S.: Cutaneous metastases as a manifestation of internal carcinoma: diagnostic and prognostic significance. Am. Surg. 1972; 38: 629-634.
- Reingold I.M.: Cutaneous metastases from internal carcinoma. Cancer 1966; 19: 162-168.

CONCLUSIONS

The case presented here is an exceptional rarity. Neither low initial stage of disease, nor histological grade of the tumor did not herald such an aggressive clinical course. Multiple bony and cutaneous lesions significantly compromised prognosis in this patient, while additional pulmonary lesions confirm the notion of delayed appearance of cutaneous spread, which frequently coexist with other foci. Noteworthy is that skin metastases may be the first sign of disease recurrence in patients previously treated for endometrial cancer. The mechanism of development of metastases is currently the subject of much research. Nevertheless, it also appears necessary to elucidate mechanisms governing development of metastases at atypical locations. Unfortunately, great rarity of such cases will certainly delay any progress in this area.

- La Fianza A., Preda L., Di Maggio E.M. i wsp.: Progression from nodular to lymphangitic subcutaneous metastasis from clear cell endometrial carcinoma: CT findings. Tumori 1998; 84: 387-390.
- Elit L., Lukka H., Friedman E.: Cutaneous metastasis of papillary serous uterine cancer. Gynecol. Oncol. 2001; 82: 208-211.
- Brownstein M.H., Helwig E.B.: Patterns of cutaneous metastasis. Arch. Dermatol. 1972; 105: 862-868.
- Taboada C.F., Fred H.L.: Cutaneous metastases. Arch. Intern. Med. 1966; 117: 516-519.
- Kushner D.M., Lurain J.R., Fu T.S., Fishman D.A.: Endometrial adenocarcinoma metastatic to the scalp: case report and literature review. Gynecol. Oncol. 1997; 65: 530-533.
- Mustafa M.S., Al-Nuaim L., Inayat-Ur-Rahman N.: Scalp and cranial bone metastasis of endometrial carcinoma: a case report and literature review. Gynecol. Oncol. 2001; 81: 105-109.
- Farooq M.U., Chang H.T.: Intracranial and scalp metastasis of endometrial carcinoma. Med. Sci. Monit. 2008; 14: CS87-CS88.
- Paget S.: The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. Cancer Metastasis Rev. 1989; 8: 98-101.
- Muller A., Homey B., Soto H. i wsp.: Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. Nature 2001; 410: 50-56.
- Wiley H.E., Gonzalez E.B., Maki W. i wsp.: Expression of CC chemokine receptor-7 and regional lymph node metastasis of B16 murine melanoma. J. Natl Cancer Inst. 2001; 93: 1638-1643.
- Lunt S.J., Chaudary N., Hill R.P.: The tumor microenvironment and metastatic disease. Clin. Exp. Metastasis 2009; 26: 19-34.
- Bissell M.J., Hines W.C.: Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. Nat. Med. 2011; 17: 320-329.
- Staller P., Sulitkova J., Lisztwan J. i wsp.: Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. Nature 2003; 425: 307-311.
- Schioppa T., Uranchimeg B., Saccani A. i wsp.: Regulation of the chemokine receptor CXCR4 by hypoxia. J. Exp. Med. 2003; 198: 1391-1402.
- Fokas E., Engenhardt-Cabillic R., Daniilidis K. i wsp.: Metastasis: the seed and soil theory gains identity. Cancer Metastasis Rev. 2007; 26: 705-715.
- Weigelt B., Peterse J.L., van't Veer L.J.: Breast cancer metastasis: markers and models. Nat. Rev. Cancer 2005; 5: 591-602.

30. Kehoe S.M., Zivanovic O., Ferguson S.E. i wsp.: Clinicopathologic features of bone metastases and outcomes in patients with primary endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010; 117: 229-233.
31. Doll A., Abal M., Rigau M. i wsp.: Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2008; 108: 221-229.
32. Abal M., Llauro M., Doll A. i wsp.: Molecular determinants of invasion in endometrial cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 2007; 9: 272-277.
33. Planagumà J., Díaz-Fuertes M., Gil-Moreno A. i wsp.: A differential gene expression profile reveals overexpression of *RUNX1/AML1* in invasive endometrioid carcinoma. *Cancer Res.* 2004; 64: 8846-8853.
34. Planagumà J., Gonzalez M., Doll A. i wsp.: The up-regulation profiles of p21^{WAF1/CIP1} and *RUNX1/AML1* correlate with myometrial infiltration in endometrioid endometrial carcinoma. *Hum. Pathol.* 2006; 37: 1050-1057.
35. Doll A., Gonzalez M., Abal M. i wsp.: An orthotopic endometrial cancer mouse model demonstrates a role for *RUNX1* in distant metastasis. *Int. J. Cancer* 2009; 125: 257-263.
36. Monté D., Coutte L., Dewitte F. i wsp.: Genomic organization of the human *ERM (ETV5)* gene, a PEA3 group member of ETS transcription factors. *Genomics* 1996; 35: 236-240.
37. Monge M., Colas E., Doll A. i wsp.: *ERM/ETV5* up-regulation plays a role during myometrial infiltration through matrix metalloproteinase-2 activation in endometrial cancer. *Cancer Res.* 2007; 67: 6753-6759.
38. Planagumà J., Abal M., Gil-Moreno A. i wsp.: Up-regulation of *ERM/ETV5* correlates with the degree of myometrial infiltration in endometrioid endometrial carcinoma. *J. Pathol.* 2005; 207: 422-429.
39. Planagumà J., Liljeström M., Alameda F. i wsp.: Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 codistribute with transcription factors *RUNX1/AML1* and *ETV5/ERM* at the invasive front of endometrial and ovarian carcinoma. *Hum. Pathol.* 2011; 42: 57-67.
40. Bours D., Papadakis K., Siafakas N., Fuller A.F. Jr: Natural history of patients with pulmonary metastases from uterine cancer. *Cancer* 1996; 78: 441-447.



15-16 MARCA 2013 R.
JÓZEFÓW K. WARSZAWY

KONTROWERSJE W ONKOLOGII

KONFERENCJE-MEDYCZNE.PL/ONKOLOGIA-JOZEFOW

PATRONI HONOROWI:



PATRONI MEDIALNI:

